



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0044245
(43) 공개일자 2008년05월20일

(51) Int. Cl.
A61K 31/57 (2006.01) *A61K 9/14* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2008-7003972
(22) 출원일자 2008년02월19일
심사청구일자 없음
번역문제출일자 2008년02월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2006/030140
국제출원일자 2006년08월03일
(87) 국제공개번호 WO 2007/019184
국제공개일자 2007년02월15일
(30) 우선권주장
60/705,370 2005년08월04일 미국(US)

(71) 출원인
타로 파르마수티컬즈 노스 아메리카, 인크.
케이만 군도, 그랜드 케이만, 103 사우스 처치 스트리트, 4 플로워, 하버 플레이스, 피.오.박스 1034 지티
(72) 발명자
아소트라, 새터시
캐나다, 온타리오 엘6티 2엔8, 브램튼, 랭포드 코트, 16
가오, 쉐
캐나다, 온타리오 엘6피 186, 브램튼, 리지필드 코트 5
야코비, 아브라함
미국, 엔제이 07631, 잉글우드, 오크 트레일 로드 13
(74) 대리인
김성남

전체 청구항 수 : 총 23 항

(54) 프레드니손 아세테이트의 경구 현탁제

(57) 요약

본 발명은 프레드니손 아세테이트, 약제학적 허용가능한 매개체 및 농후제를 포함하는 새로운 경구 현탁제 제형에 관한 것이다. 본 발명은 새로운 제형을 가진 프레드니손을 필요로 하는 환자의 치료 방법을 더 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

약제학적 유효량의 프레드니손 아세테이트를 포함하는 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 프레드니손 아세테이트는 현탁되는 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

약제학적으로 허용가능한 매개체 및 농후제를 더 포함하는 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

약 0.5mg/mL ~ 약 5mg/mL 의 프레드니손 아세테이트를 함유하는 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 프레드니손 아세테이트는 대략 약 1 μ m ~ 약 30 μ m 의 중앙 입경을 가지는 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 프레드니손 아세테이트는 대략 약 5 μ m ~ 약 20 μ m 의 중앙 입경을 가지는 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 프레드니손 아세테이트는 대략 약 6 μ m ~ 약 8 μ m 의 중앙 입경을 가지는 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 8

제 3 항에 있어서,

상기 농후제는 카르보머인 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 9

제 3 항에 있어서,

상기 매개체는 글리세린인 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 10

제 3 항에 있어서,

약제학적으로 허용가능한 부형제를 더 포함하는 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

웨팅제를 더 포함하는 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 12

제 10 항에 있어서,
스프레딩제를 더 포함하는 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 13

제 10 항에 있어서,
안정화제를 더 포함하는 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 14

제 10 항에 있어서,
방부제를 더 포함하는 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 15

제 10 항에 있어서,
감각 수용성제를 더 포함하는 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 16

제 15 항에 있어서,
상기 감각 수용성제는 착향료, 감미료, 위장제 및 그 조합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 17

제 3 항에 있어서,
약 4.0 ~ 약 5.9 의 pH를 가지는 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 18

제 3 항에 있어서,
약 4.6 ~ 약 5.4 의 pH를 가지는 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 19

약 0.5mg/mL ~ 약 5mg/mL 의 프레드니손 아세테이트, 약 29 ~ 약 64% 의 물 (w/w), 약 50% 까지의 글리세린 (w/w), 약 20% 까지의 소르비톨 (w/w), 약 10% 까지의 프로필렌 글리콜 (w/w), 약 3% 까지의 계면활성제 (w/w) 및 약 1% 까지의 농후제 (w/w) 를 포함하는 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 20

- a. 약 5mg/mL ~ 약 15mg/mL 의 프레드니손 아세테이트;
- b. 0.1% 의 폴록사머 188;
- c. 50% 글리세린;
- d. 5% 소르비톨 결정체;
- e. 5% 프로필렌 글리콜;
- f. 0.065% 디소듐 에데테이트;
- g. 0.2% 수크랄로스;
- h. 0.44% 카르보머;

i. 0.04% 부틸파라벤; 및

j. 소듐 히드록시드

를 포함하는 경구 전달용 약제학적 조성물.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

pH는 약 4.8 ~ 약 5.2인, 경구 전달용 약제학적 조성물

청구항 22

제 1 항에 기재된 경구 전달용 경구 전달용 치료학적 유효량을 투약하는 단계를 포함하는, 프레드니손이 필요한 환자의 치료 방법.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

상기 환자는 내분비 장애, 류마티스성 장애, 교원병 (collagen disease), 피부병, 알러지 상태, 호흡기 질환, 헤마오로직 장애 (hemaologic disorder), 종양 질환, 부종, 위장관계 질환 또는 신경 질환으로 이루어지는 군으로부터 선택된 의료 상태로부터 고통받는, 프레드니손이 필요한 환자의 치료 방법.

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 약제학적으로 허용가능하고, 수성이며, 현탁-안정화하는 매개체 내의 프레드니손 아세테이트의 유효량을 포함한 경구 투약을 위한 약제학적 제형에 관한 것이다.
- <2> 코르티코스테로이드는 염증성 질환 및 면역 질환을 가지는 환자를 치료하는데 사용된다. 프레드니손은 경구 전달을 위해 캡슐, 정제 및 액상 조제약으로 제형되어온 코르티코스테로이드이다. 프레드니손의 기본 형태 및 그 염 형태, 프레드니손 인산 나트륨은 경구 액상 제형으로 시판된다. 하지만, 시판되는 조성물의 쓴 맛은 의료 문헌에 광범위하게 기재되어 있고, 약물 이용을 위해 의료 지시에 따르는 환자를 힘들게 한다. 미국 특허 4,448,774호는 프레드니손, 프레드니손 인산 나트륨, 프레드니손 및 메틸 프레드니손의 군으로부터 선택된 스테로이드를 포함하는 수용액에 대해 기재한다. 상기 특허에 기재된 용액은, 어떠한 알코올성 용매도 요구하지 않고 현탁제도 아니기 때문에, 이미 공지된 제형보다 바람직한 것으로 기재된다. 프레드니손의 현탁제는, 그것이 안정적이지 않고, 시간이 지나면서 활성제가 제형으로부터 가라앉아 가변성 투여량을 제공하기 때문에, 문제가 있는 것으로 보고된다. 미국 특허 5,763,449호는 좋은 맛의 액상 약제학적 조성물을 달성하기 위해서 3가지 주지된 맛의 위장(偽裝)제 (masking agent)를 조합하여 이용하는 것에 대해 기재한다. 프레드니손 및 프레드니손 인산 나트륨은 제형에서 이용될 수 있는 쓴 맛의 약물로 개시된다.
- <3> 프레드니손의 또 다른 형태인, 프레드니손 아세테이트는 통상 의료 목적으로 사용된다. 하지만, 프레드니손 아세테이트는 그 수용성이 나빠서 경구 제형이 아닌, 국부성의, 비경구의 그리고 안과학의 제형에서 사용된다. 아세테이트 형태의 사용은, 그것이 구강의 수성 환경에서 불용성이어서, 프레드니손의 쓴맛을 내는 분자와 미뢰의 상호작용을 방지하기 때문에, 맛의 이점을 제공할 수 있다.
- <4> 본 발명의 내용은 이전에 알려진 시판되는 경구 프레드니손 투여 형태에 대한 개선책으로, 프레드니손 아세테이트의 새로운, 감각 수용성의, 경구의, 액상의 현탁제를 개시하는 것이다.
- <5> 발명의 요약
- <6> 본 발명은 약제학상 허용가능한 매개체, 농후제 (thickening agent) 및 프레드니손 아세테이트의 약제학상 유효량을 포함하는 경구 전달용 약제학상 조성물에 관한 것이다. 본 조성물은 약 0.5mg/mL ~ 약 7mg/mL 의 프레드니손 아세테이트를 함유한다. 보다 바람직하게 프레드니손 아세테이트의 농도는 약 1mg/mL ~ 약 5mg/mL 이다. 본 발명의 가장 바람직한 조성물은 5mg/5mL 의 프레드니손 아세테이트 또는 15mg/5mL 의 프레드니손 아세테이트를 전달하는 것이다.

- <7> 본 발명의 제형은 매개체 및 농후제를 포함하는 경구 제형 내에 분산된 프레드니손 아세테이트를 가진다. 수성 매개체는 글리세린 (glycerin)으로 구성될 수 있고, 바람직한 농후제는 카르보머 (carbomer)이다.
- <8> 본 발명의 프레드니손 아세테이트는 입경의 미세한 범위 이내에 있다. 프레드니손 아세테이트의 중앙 (median) 입경은 약 1 μ m ~ 30 μ m 이고, 특히 약 5 μ m ~ 10 μ m 이며, 보다 특히 6 μ m ~ 8 μ m 이다. 본 발명의 조성물의 프레드니손 아세테이트의 90% 는 1 μ m 초과 30 μ m 미만의 중앙 입경을 가진다.
- <9> 본 발명의 조성물은 약제학상 허용가능한 부형제를 더 포함한다. 부형제는 웨팅제 (wetting agent), 스프레딩제 (spreading agent), 안정화제, 감미료 및 착향료 (flavoring agent) 를 포함한다. 본 발명의 조성물은 감각기를 만족시킨다.
- <10> 새로운 제형은 약 4.0 ~ 약 5.9, 보다 바람직하게 약 4.6 ~ 약 5.4, 가장 바람직하게 4.8 ~ 5.2 의 pH를 가진다.
- <11> 본 발명의 조성물은 약 29 ~ 약 64% 의 물 (w/w), 약 50% 까지의 글리세린 (w/w), 약 20% 까지의 소르비톨 (sorbitol) (w/w), 약 10% 까지의 프로필렌 글리콜(propylene glycol) (w/w), 약 3% 까지의 계면활성제 (w/w) 및 약 1% 까지의 농후제 (w/w) 로 구성된다.
- <12> 본 발명의 약제학상 조성물은 a) 0.1% 폴록사머 (poloxamer) 188; b) 50% 글리세린; c) 5% 소르비톨 결정체 (sobitol crystalline); d) 5% 프로필렌 글리콜; e) 0.065% 디소듐 에테데이트 (disodium edetate); f) 0.2% 수크랄로스 (sucralose); g) 0.44% 카르보머; h) 0.04% 부틸파라벤 (butylparaben); 및 i) 소듐 히드록시드의 상기 조성물을 pH 약 4.8 ~ 약 5.2 로 포함한다.
- <13> 본 발명의 제형은 활성 약제학적 매개체, 프레드니손의 유효량이 필요한 환자를 치료하기 위해서 사용할 수 있다.
- <14> 본 발명의 제형에 의해 치료될 수 있는 의료 상태 중에서, 경구 전달되는 프레드니손 아세테이트 조성물의 유효량을 사용하는 내분비 장애, 류마티스성 장애, 교원병 (collagen disease), 피부병, 알러지 상태, 호흡기 질환, 헤마오로직 장애 (hemaologic disorder), 종양 질환, 부종, 위장관계 질환 또는 신경 질환이 있다.

발명의 상세한 설명

- <15> 본 발명의 실시형태를 설명함에 있어서, 명확함을 위해서 특정 용어가 사용된다. 하지만, 본 발명은 그렇게 선택된 특정 용어에 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 각각의 특정 구성 요소는 모든 기술 등가물을 포함하고, 이것들은 유사 방식으로 동작하여 유사 목적을 달성함을 알 수 있다. 상술된 본 발명의 실시형태는 본 발명으로부터 벗어나지 않으면서, 수정되거나 변경될 수 있고, 구성 요소가 부가되거나 생략될 수 있으며, 이는 상기 가르침의 견지에서 이 기술 분야의 당업자들에 의해 이해되는 것이다. 여기서 인용되는 각 참조는, 각각이 독립적으로 참조로 인용되는 것처럼, 참조로 인용된다.
- <16> 본 발명의 제형은 맛이 개선된 프레드니손 아세테이트의 경구 제형이다. 프레드니손 아세테이트는 안과 의 비경구적 의약품에서는 사용되어 왔으나, 경구 액상 조제약으로서는 이전에 사용되지 않았다. 프레드니손 아세테이트는 실질적으로 불수용성이다. 낮은 용해성은 수성의 액상 경구 조제약의 약품 개선시 공식적인 도전을 나타낸다. 하지만, 아세테이트 형태의 사용은, 활성종 (active) 이 구강의 수성 환경에서 용해하지 않아서, 프레드니손의 쓴 맛을 내는 분자와 미뢰와의 상호 작용을 방지하기 때문에, 맛의 이점을 제공한다.
- <17> 본 발명은 농후 성분 및 매개 또는 캐리어 성분을 가지는 수성 현탁제이고, 다른 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 매개체는 약제학적으로 허용가능하고, 수성이며 그리고 현탁-안정화한다. 프레드니손 아세테이트는 반고체 수성 매개체에서 균일하게 분산된다. 현탁제는 활성 성분이 균일하게 분산되지만 매개체에 용해되지 않도록 균질성을 가진다. 제형은 실온에서 상호 양립가능한 성분들로 이루어진다. 프레드니손 입자가 시간이 지나서도 목표 입경 범위 내에 머무른다는 점에서 현탁제는 결정체 안정성을 가진다.
- <18> 매개 성분은 현탁제의 외부상 (external phase) 으로서 작용한다. 매개체는 물, 글리세린, 프로필렌 글리콜 및 그 혼합물로 구성될 수 있다. 매개 성분은 약 50% 까지 글리세린을 함유할 수 있다. 또한, 매개체는 약 20% 까지 또는 약 3% ~ 약 10% 의 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다. 순수는 제형의 약 29% ~ 약 64% 를 포함하는 매개 성분의 대부분을 이룬다.
- <19> 순수는 제형의 약 29% ~ 약 64% (w/w) 를 포함하며, 매개 성분의 대부분을 구성한다. 물농도는 약 50% (w/w) 미만이거나 또는 심지어 약 43% (w/w) 미만일 수 있다.

- <20> 농후제는 제형에 원하는 점도 및 흐름을 부가하는 약제학적으로 허용가능한 부형제이다. 카르보머는 아크릴산의 합성 고분자량 폴리머이다. 일 실시형태에서, 카르보머 943P (카르보폴 974P)는 우수한 감각적 어필 (sensory appeal) 및 질감을 제공하는, 적합한 농후제 또는 겔화제인 것으로 밝혀졌다. 카르보머의 유동학은 비-틱소트로피 액상 제형에서, 높은 수율값, 낮은 전단 박화 품질 (shear thinning quality) 을 제공한다.
- <21> 카르보머 겔의 점도는 pH 의존적이다. 카르보머 겔은 약 pH 7.0 에서 최대 점도를 나타낸다. 보다 산성이거나 염기성인 pH는 카르보머의 점도를 잃게 한다. 하지만, 프레드니손 아세테이트는 약간의 산성 pH에서 가장 안정적이고, 높은 pH에서 바람직하지 않은 불량품 (breakdown product) 으로 저하한다. 중성 pH 에서, 프레드니손 아세테이트는 산화 및 환원하고, 바람직하지 않고 덜 활성적인 저급품 (degradation product) 을 형성한다. pH 4.6 ~ 5.4 에서, 프레드니손 아세테이트는 제형시 안정적이고, 카르보머는 그 점도를 유지할 수 있다. 카르보머는 본 발명의 제형을 약 1% (w/w) 까지 포함한다. 특히, 우리는 본 발명의 제형의 카르보머가 약 0.40% ~ 약 0.50% 이고, 보다 특히 약 0.40% ~ 약 0.48% 이어야 함을 밝혀왔다.
- <22> 프레드니손 아세테이트의 경구 제형은 유출 (spill) 저항성 제형이다. 유출 저항성 경구 제형은 예를 들어, 여기서 참조로 인용된 미국 특허 6,071,253 및 6,102,254호에서 보다 광범위하게 기재된다.
- <23> 본 발명을 포함하는 약제학적 현탁제는 수성 매개체에서 균일하게 분산된 프레드니손 아세테이트를 가지고, 활성 성분은 약품 저장 수명 동안 교반없이도 현탁제에 그대로 유지된다. 저장 수명은 약 6, 12, 18, 24, 30, 또는 36 개월까지일 수 있다. 항균성 활성을 가지는 현탁제는 약제학적으로 효과적이고, 당업자에 의해 이해될 수 있는 응용가능한 조절 요구조건을 충족한다. 점도는 약 5,000 ~ 약 15,000 cps, 약 5,000 ~ 약 14,800 cps, 약 9,000 ~ 약 11,000 cps, 또는 약 9,500 ~ 약 10,500 cps 일 수 있다. 본 발명의 약제학적 현탁제에서는, 약 8℃ ~ 약 45℃ 온도 범위에서 3일 동안의 가열-냉각 연구 동안 결정체 성장이 없었다. 활성 성분 입자는, 샘플이 반복적으로, 예컨대, 45℃로 가열되고 실온으로 냉각되는 경우, 실질적으로 성장하지 않거나 또는 용해하지 않는 결정일 수 있다.
- <24> 제형은 체적에 의해 투여되고, 비중은 조성물 내의 프레드니손 아세테이트 농도를 평가하는 데 이용된다. 비중을 기준으로 하여, 5mg/mL 투여량을 0.097% (w/w) 로 계산했고, 이는 프레드니손 기본 형태의 0.087% (w/w) 와 등가이다. 15mg/mL 투여량을 약 0.293% (w/w) 로 계산했고, 이는 프레드니손 기본 형태의 0.262% 와 등가이다.
- <25> 활성 약제학적 성분의 입경은 제형의 생물학적 이용가능성에 대해 중요한 효과를 가질 수 있다. 보다 작은 입경은 표면이 증가하여, 큰 입자보다 빨리 용해한다. 하지만, 입경을 줄이면 입자의 응집체가 일부 생길 수 있고, 증가된 표면은 산화 및 가수분해로 인하여 화합물의 보다 빠른 저하를 야기할 수 있다. 본 발명의 제형에 있어서, 미세 입경은 원하는 생리학적 이용가능성을 달성하는 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 제형의 프레드니손 아세테이트는 대략 약 1 μ m ~ 약 30 μ m, 보다 바람직하게 약 5 μ m ~ 약 20 μ m, 가장 바람직하게 약 6 μ m ~ 약 8 μ m 의 중앙 입경을 가진다. 입경은 에어-제트 밀링 (ion-jet milling), 볼 밀링 (ball milling), 모르타르 밀링 (mortar milling) 또는 입경을 줄이기 위한 기술 분야에서 공지된 임의의 다른 방법과 같은 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 예를 들어, 개시된 제형의 프레드니손 아세테이트 입자는 4인치의 그라인딩 챔버 직경을 가진 스테인레스 강, 에어-제트 밀 (Sturtevant, Hanover, Mass., U.S.A., 모델 번호 SDM-4) 을 사용하여 미크론으로 미분된다.
- <26> 입경은 광산란 디바이스, 침전법, 원심력 측정법, 또는 기술 분야의 당업자에게 공지된 임의의 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 예로써, 영국, 말번의 말번 인스트루먼트사 (Malvern Instruments, Ltd., Malvern U.K.) 에 의해 제조된 마스터사izer 2000 을 사용하여 입경을 측정할 수 있다.
- <27> 약제학적 부형제는 거의 모든 약제학적 약품의 필수 구성 성분으로, 약제학적으로 허용가능한 성분이다. 부형제는 제형 공정에서 많은 목적을 수행한다. 본 발명의 약제학적 현탁제는 부형제, 표면 활성제, 분산제, 감미제, 착향료, 착색제, 방부제, 유성 (oily) 매개체, 용매, 현탁제, 분산제, 웨팅제, 유화제, 완화제, 버퍼, 염, 스프레딩제, 항산화제, 항생물질, 항진균제 및 안정화제로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상의 부가 성분들을 포함할 수 있다.
- <28> 스프레딩제를 매개 성분에 부가할 수 있다. 부울 때 스푼 볼에서의 스프레딩성을 조정하기 위해, 말리톨, 맨니톨, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비톨과 같은 폴리올 (polyols) 을 매개체 성분들에 부가할 수 있다. 본 발명의 실시형태에서는 소르비톨을 5% 미만의 농도로 함유할 수 있다.
- <29> 또한, 본 발명의 현탁제는 에데테이트 디소듐 (EDTA) 도 함유할 수 있다. EDTA는 알칼리성 토중금속 이온과

함께 안정한 수용성 복합체를 형성하는 킬레이트제이다. 그렇지 않다면 그것은 자연 산화 반응을 촉진할 수 있는 스캐스터링 (sequestering) 금속 이온, 항산화성 상승제로서 유용하다. EDTA는 또한 다른 방부제와 조합하여 사용되는 경우, 항균제로서 상승작용을 가질 수도 있다 (약제학적 부형제의 핸드북 제 4판).

- <30> 현탁제 제형은 결정 조절 계면 활성제, 즉, 웨팅제를 요구할 수 있다. 프레드니손 아세테이트의 소수성은 웨팅제로부터 수혜받아, 제형 내의 스테로이드를 분산시킬 수 있다. 약 0.05% ~ 약 0.5%의 폴록사머 188의 농도는 현탁제의 과도한 발포 및 분산 없이, 프레드니손 아세테이트를 웨팅시키는 경우 효과적인 것으로 밝혀졌다.
- <31> 본 발명의 제형은 교반 없이 즉, 휘저음이나 흔들림 없이, 성분이 무기한 현탁된 상태로 유지되기 때문에, 이전에 기재된 프레드니손 현탁제에 비해 개선된 것이다. 분사된 투여량은 약품의 저장 수명 동안 항상 일정하다. 본 발명의 제형은 쉽게 흔들릴 수 없으므로, 입자가 흔들림 없이 현탁된 상태를 유지한다.
- <32> 현탁제는 항균성의 활성을 가진다. 프로필과라벤 (약 0.04% 까지) 및 부틸과라벤 (0.018% ~ 약 0.18%)이 적합하다. 다른 항균성 부형제가 또한 사용될 수 있다. 이러한 현탁제는 무알코올이다.
- <33> 감각 수용성 성분은 맛과 외관을 개선하고, 현탁제 안정성에 부작용을 끼치지 않는다. 다음 실시예의 감각 수용성제는 착색제 및 착향료, 감미료 및 위장제를 포함한다.
- <34> 성분들의 상호 양립가능성은, 조제 및 2년에 상당할 때까지의 실온에서의 저장 (섭씨온도 40° 및 상대습도 75%에서 가속화된 안정성 시험을 3개월 간격으로 나타냄) 시 성분들이 분리되지 않는 것을 의미한다. 저장 안정성은 동일 기간 동안의 저장시 물질이 원하는 성질을 잃지 않는 것을 의미한다. 바람직한 조성물은 그 기간 동안 점도 하락이 50%를 초과하지 않고 점도 상승이 100%를 초과하지 않는다.

실시예

- <35> 다음 실시예는 본 발명을 한층 더 설명하나, 임의의 방법에 의해 본 발명을 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다.
- <36> **실시예 1:** 프레드니손 아세테이트 경구 현탁제는 다음 성분을 함유하도록 제형되었다.

표 1

- <37> : 경구 프레드니손 아세테이트 현탁제의 조성물

성분	5mg/5mL (w/w%)	15mg/mL
프레드니손 아세테이트	0.097	0.293
폴록사머 188	0.1	0.1
글리세린	50	50
소르비톨 결정체	5	5
프로필렌 글리콜	5	5
에테데이트 디소듐	0.065	0.065
수크랄로스	0.2	0.2
인공 체리 플레버 (Flavor)	0.15	0.15
벨 플레버 위장제 0.2	0.2	0.2
카르보머 934	0.44	0.44
부틸과라벤	0.04	0.04
순수	100% 로	100% 로
NaOH	pH 4.6-5.4	pH 4.6-5.4

- <38> **실시예 2:** 상이한 프레드니손 활성종의 감각상 평가에 대한 비교: 지원자의 소수 샘플이 프레드니손의 상이한 제형을 맛 및 플레버에 대해 비교했다. 결과는 표 2에 주어진다.

표 2

<39> : 프레드니손 제형의 상이한 샘플을 뒤따르는 감각상 지각

제품 설명	첫맛	뒷맛
시판되는 프레드니손 5mg/5ml	약간 달콤하고, 강한 와일드 체리	지속적이고, 매우 씹
시판되는 프레드니손 인산 나트륨 5mg/5ml	적당히 달콤하고, 마일드한 나무 딸기	딜레이된 적당히 쓰고 좋지않은 맛이 오랫동안 지속함
타로 프레드니손 포스페이트 실험용 시럽 5mg/5ml	기분 좋게 달콤한 체리 맛	딜레이된 약간 쓴 맛, 강함이 시간에 따라 증가함
프레드니손 아세테이트 현탁제 5mg/ml	기분 좋게 달콤한 체리 맛	쓴맛이 인지되지 않음

<40> **실시예 3:** pH 스크린 안정성

<41> 안정성 시험은 5mg/5ml 프레드니손 아세테이트의 5.0kg 실험용 배치의 1.0kg 부분에서 수행되었다. 이 부분에 NaOH를 첨가하여 각종 pH 값 (배치 A-E) 을 제공하고, 4 온스 앰버 (amber) PETG 병으로 패키징하였다. 섭씨 온도 40° 또는 섭씨 온도 50° 의 환경적으로 부여된 조건에서 샘플을 한 달 동안 방치하였다. HPLC 방법을 사용하여 병에 유지된 프레드니손 아세테이트의 퍼센트를 측정했다. 사용된 제어 샘플은 실온에 노출되고 4 개월 이후 샘플링된 5mg/5mL 의 프레드니손 아세테이트 현탁제이었다. 데이터는 표 3에 요약된다.

<42> 표 3에 도시된 결과에 의해 증명되는 바와 같이, 5.0 ~ 6.2 의 pH 범위에서 미크론으로 미분된 프레드니손 아세테이트는 낮은 pH 값에서 보다 안정적이다.

표 3

<43> : 프레드니손 아세테이트 경구 현탁제의 안정성 (pH를 가변시킴)

배치 번호	pH	(%)프레드니손 아세테이트 ¹ (RT)	(%)프레드니손 아세테이트 ¹ (40℃)	(%)프레드니손 아세테이트 ¹ (50℃)
A	5.02	96.7	96.7	95.2
B	5.39	96.1	96.1	93.0
C	5.71	95.4	95.4	81.7
D	5.90	92.8	92.8	44.3
E	6.22	87.3	87.3	67.4

<44> **실시예 4:** 현탁제 용해

<45> 용해 시험은 약물 제형의 생물학적 이용가능성에 대한 정보를 제공하는 정성적 수단이다. 실험적으로, 현탁제 제형은 정제 제형과 상당히 분해하는 것으로 간주되므로, 용해 시험은 현탁제를 정제와 비교하여 행해진다. 표준 용해 시험 (USP 장치 2 (패들)) 은 프레드니손 아세테이트 현탁제를 시판되는 5mg 의 프레드니손 정제와 비교하기 위해서 수행되었다. 도 1에 도시된 바와 같이, 현탁제의 용해 곡선은 15분 기간 이후, 정제에 대한 용해 곡선과 매우 유사하였다.

표 4

<46> : 프레드니손 아세테이트 현탁제 대 프레드니손 정제의 용해

시간	프레드니손 아세테이트 현탁제		프레드니손 정제
	15mg/5ml	5mg/5ml	5mg
5	48	45	69
15	85	82	93
30	95	93	96
45	97	95	98
60	97	96	98

<47> **실시예 5:** 23명의 지원자 (남여 비흡연자 또는 과거 흡연자 (ex-smoker)) 에게 전날 밤 10시가 지난 후 아침에 프레드니손의 단일 5mL 투여량을 경구 투약하였다. 연구 계획은 무작위적, 6-순서, 3-기간, 크로스오버 계획이었다. 5 mg/mL 프레드니손 아세테이트 현탁제의 5mL, 또는 시판되는 약품의 5mg 정제 하나 중 어느 것이 투약되었다. 결정된 간격으로 혈액 샘플을 취하였다. 상대적인 생리적 이용가능성을 평가 및 비교하기 위해서 약물 동력 (Pharmacokinetic) 변수를 사용하였고, 따라서 단식 조건하에서의 단일 경구 투여량의 투약 이후, 프레드니손의 2개의 제형 중, 생물학적 등가성은 C_{max} , AUC_T , AUC_{∞} , K_{el} 및 $T_{1/2el}$ 이었다.

<48> C_{max} -최대 농도.

<49> AUC_T -지난 측정가능한 농도에 대한 사다리꼴 방법을 이용한 농도-시간 곡선 하에서의 면적;

<50> AUC_{∞} -무한대로 외삽된 농도-시간 곡선 하에서의 면적;

<51> K_{el} -제거율 상수;

<52> $T_{1/2el}$ -최종 (정기) 반감기.

<53> 정제 및 현탁제간 차이의 지수함수에 대한 90% 신뢰 구간을 이용하여 생물학적 등가성을 결정하였다. 시험은 최소한 80%의 통계 검정력 (statistical power) 과 함께 80.00-125% 신뢰 구간 한계를 충족하였다.

표 5

<54> 생물학적 등가성 : 5mg 투약/단식 상태 이후의 프레드니손 5mg/5mL 현탁제 대 5mg/5mL 시럽 대 5mg 정제 (100% 프레림 (prelim) N = 23/23)

변수	프레드니손 5mg/5mL 현탁제		프레드니손 5mg 정제	
	평균	가변 계수	평균	가변 계수
C_{max} (ng/mL)	160.90	15.8	176.27	18.7
AUC_T (시간)	1.33	41.6	1.00	33.2
AUC_T (ng · h/mL)	821.73	20.2	812.39	17.7
AUC_{∞} (ng · h/mL)	852.23	19.6	846.53	17.1
K_{el} (s^{-1})	0.2681	13.4	0.2629	9.7
$T_{1/2el}$ (시간)	2.63	12.6	2.66	10.0

<55> T_{max} 에 대해서, 중앙값이 표시된다.

<56> 본 발명의 실시형태를 설명함에 있어서, 명확함을 위해서 특정 용어가 사용된다. 하지만, 본 발명은 그렇게 선택된 특정 용어에 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 각각의 특정 엘리먼트는 모든 기술 등가물을 포함하고, 이것들은 유사 방식으로 동작하여 유사 목적을 달성함을 알 수 있다. 상술된 본 발명의 실시형태는 본 발명으로부터 벗어나지 않으면서, 수정되거나 변경될 수 있고, 엘리먼트가 부가되거나 생략될 수 있으며, 이는 상기 가르침의 견지에서 이 기술 분야의 당업자들에 의해 이해되는 것이다. 여기서 인용되는 각 참조는, 각각이 독립적으로 참조로 인용되는 것처럼, 참조로 인용된다.